

Infezione da West Nile Virus e malattia renale: descrizione di due pazienti in dialisi peritoneale e revisione della letteratura

In depth review

Roberto Scarpioni¹, Teresa Valsania¹, Sara De Amicis¹, Chiara Rocca¹, Valentina Blanco¹, Maria Vari¹, Michela Frittoli¹, Vittorio Albertazzi¹, Luigi Melfa¹, Marco Ricardi¹

1 UOC Nefrologia Dialisi, Ospedale AUSL "Guglielmo da Saliceto", Piacenza, Italia

Corrispondenza a:

Roberto Scarpioni
UOC Nefrologia Dialisi
Ospedale AUSL "Guglielmo da Saliceto", Piacenza
E-mail: r.scarpioni@ausl.pc.it



Roberto Scarpioni

ABSTRACT

Il virus del Nilo occidentale (WNV), un arbovirus a RNA, è trasmesso dagli uccelli selvatici e veicolato da zecche e zanzare. Ha avuto un'ampia diffusione in tutto il mondo e non si trasmette da uomo a uomo. Può dare sintomi clinici solo in una minoranza di soggetti infetti come febbre, mal di testa, stanchezza muscolare, disturbi visivi, sonnolenza, convulsioni e paralisi muscolare; nei casi più gravi anche un'encefalite potenzialmente fatale. In letteratura sono presenti pochi casi di infezione da WNV in pazienti con malattie renali: qui riportiamo la nostra esperienza su due pazienti in dialisi peritoneale infetti da WNV con una revisione della letteratura.

PAROLE CHIAVE: infezione da West Nile virus, malattia renale cronica, end-stage kidney failure, dialisi peritoneale, trapianto rene

Introduzione

Il virus del Nilo occidentale (*West Nile Virus* – WNV) (Figura 1), un arbovirus a RNA, fu isolato per la prima volta in Uganda nel 1937 e in seguito si è diffuso in Europa, Asia e Australia. Nel 1996, la prima grande epidemia europea si è verificata in Romania, seguita successivamente da diverse epidemie in vari paesi dell'Eurasia, dove i virus sono attualmente endemici. Nel 1999, il WNV ha raggiunto il continente nordamericano, dove negli USA si è diffuso rapidamente diventando endemico con circa 3 milioni di individui infetti nel 2010 (780.000 che hanno manifestato la malattia) [1, 2].

Il WNV si manifesta in due distinti gruppi, l'1 e il 2, con ceppi diversi, ed è ospite di uccelli selvatici; è veicolato da zecche e zanzare e non si trasmette da uomo a uomo.

La potenziale trasmissione per via orale in un uccello predatore può spiegare la diffusione relativamente rapida del WNV, così come di altri flavivirus caratterizzati da modelli di trasmissione simili [3].

In meno dell'1% dei casi, il WNV può provocare manifestazioni neurologiche, caratterizzate da una mortalità del 10% con meningite, encefalite, paralisi flaccida acuta simile alla poliomielite e sindrome simile a Guillain-Barré. I fattori di rischio associati a peggior prognosi sono la malattia renale cronica (MRC), il cancro, l'abuso di alcol, l'ipertensione, il diabete, l'età avanzata e l'immunosoppressione [4].

Il WNV può essere trovato dopo l'infezione in vari tessuti quali cervello, linfonodi, milza e reni: il virus è stato costantemente rilevato nelle urine di pazienti durante l'infezione acuta, persistendo per un tempo più lungo rispetto al sangue. La presenza di antigeni WNV è stata rilevata anche nel rene nelle autopsie di pazienti trapiantati colpiti da WNV [5].

Le anomalie renali associate a questi virus comprendono ematuria, proteinuria, anomalie elettrolitiche (con acidosi metabolica e iperkaliemia di origine pre-renale quando associate a diarrea e/o disidratazione), a volte un quadro di sindrome emolitica uremica, glomerulopatie e danno renale, sia acuto che cronico. Le informazioni disponibili sulla patologia renale mostrano lesioni strutturali acute nelle cellule tubulari epiteliali, edema interstiziale e infiltrazione di cellule infiammatorie, glomerulonefrite e microangiopatia trombotica [4].

Il WNV ha avuto ampia diffusione in tutto il mondo e, recentemente, anche in Italia dove i casi accertati di infezione da WNV nell'uomo dall'inizio di maggio 2023 sono stati 133 [6]. Clinicamente il WNV può dare sintomi clinici solo in una minoranza di soggetti come febbre, mal di testa, stanchezza muscolare, disturbi visivi, sonnolenza, convulsioni e paralisi muscolare; nei casi più gravi può comparire un'encefalite potenzialmente fatale. Non esistono vaccini per prevenire o farmaci per trattare l'infezione da WNV nelle persone.

Per quanto a nostra conoscenza, in letteratura esiste un solo report sul coinvolgimento renale dalla Georgia Division of Public Health (DPH) dell'ottobre 2003 [7], che descriveva il caso di due pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (ESKF), sottoposti a emodialisi, con confermata diagnosi di infezione da WNV, mentre non è riportata alcuna segnalazione di pazienti in dialisi peritoneale (DP). Qui riportiamo due casi recenti di pazienti affetti da ESKF in trattamento con DP che hanno sviluppato un'infezione da WNV, mai riportata prima in letteratura.



Figura 1. Il virus del Nilo occidentale è veicolato da uccelli e trasmesso da zanzare e mosche.

Caso clinico 1

G.R., femmina di 72 anni affetta da malattia renale terminale con proteinuria a eziologia non nota, in dialisi peritoneale con 12,3 L die, 8 cicli con glucosata all'1,36% dal maggio 2021.

Un anno dopo la paziente ha avuto un episodio di peritonite polimicrobica acuta secondaria a microperforazione intestinale, trattata con successo con antibiotici e passaggio temporaneo all'emodialisi (HD). Due mesi dopo la paziente, fortemente motivata a continuare il trattamento domiciliare DP, ha ripreso la tecnica DP, dopo riposizionamento di un catetere di Tenckhoff. Due mesi dopo, la paziente si è presentata al pronto soccorso a causa di attacchi epilettici associati ad astenia, confusione mentale, letargia, vomito e febbre superiore a 38,5 °C. La sua pressione sanguigna era alta, 200/105 mmHg. Il monitoraggio dell'ECG e serico di laboratorio aveva escluso segni di evento cardiaco ischemico, l'effluente peritoneale era limpido con il Combur test negativo per infezione batterica, come pure negativi erano esami urine ed emocoltura. Tra gli esami di laboratorio i leucociti erano nel range di norma così come la proteina C-reattiva. Una tomografia computerizzata cerebrale escludeva segni di ematomi o emorragie cerebrali. L'elettroencefalogramma ha evidenziato frequenti anomalie parossistiche derivanti da un recente episodio convulsivo; è stata eseguita l'analisi del liquido cerebrospinale nel sospetto di infezione da arbovirus, insieme al dosaggio della polymerase chain reaction (PCR) urinaria: la diagnosi di infezione cerebrale da WNV è stata confermata. Nel corso del ricovero, la terapia anticonvulsivante e sintomatica antipiretica, unitamente al proseguimento del trattamento DP, ha consentito il graduale recupero del quadro clinico e neurologico e la dimissione del paziente dopo 12 giorni. La paziente dopo questo episodio ha proseguito il trattamento domiciliare della DP senza alcun problema per altri 12 mesi.

Caso clinico 2

L.M., maschio di 45 anni, affetto da nefropatia diabetica istologicamente determinata con biopsia renale, retinopatia diabetica, ipertensione, ESKF in trattamento dialitico APD dal gennaio 2023, in agosto, 8 mesi dopo l'inizio della DP, si rivolse al nostro Centro a causa di febbre maggiore di 39,5°C, stanchezza, disturbi neurologici mal definiti con cefalea (subito autorisoltisi) con addominalgia. Il liquido peritoneale era limpido e l'obiettività addominale e neurologica rientrava nei limiti di norma. Il Combur test del fluido peritoneale era negativo e i leucociti serici erano 11.000/mm³ con

linfopenia, la proteina C-reattiva serica era x3. La radiografia del torace escludeva segni di polmonite, l'esame colturale delle urine e del sangue era negativo per lo sviluppo di batteri. Considerata la recente esperienza di infezione da WNV in un altro paziente e la negatività di possibili altre cause infettive, è stato effettuato un test per la ricerca del WNV che è risultato positivo nei campioni di sangue e urina: dopo 7 giorni di terapia di supporto, con paracetamolo e prosecuzione dello scambio APD con 15 L al giorno, 8 cicli di scambio con glucosio 1,36%, il paziente è stato dimesso in buone condizioni cliniche.

Discussione

Il genere Flavivirus della famiglia Flaviviridae comprende circa 73 virus: alcuni Flavivirus sono stati identificati nel tessuto renale e nelle urine sia di animali che di esseri umani infetti, clinicamente associati a malattie renali. La maggior parte delle infezioni clinicamente significative causate da Flavivirus hanno come vettore le zanzare, solitamente *Aedes* spp. o *Culex* spp. I Flavivirus Dengue, Febbre gialla, Zika e WNV sono stati identificati nel tessuto renale e nelle urine di animali ed esseri umani infetti, e sono stati clinicamente associati a malattie renali sia acute che croniche.

La malattia causata dal WNV è caratterizzata in genere da tre fasi: infezione iniziale, diffusione e disseminazione negli organi viscerali, infine una fase di interessamento neurologico. L'infezione è in genere asintomatica ma in circa il 20% dei soggetti infetti può causare febbre alta, prostrazione e malessere generale, cefalea, mialgia, sintomi gastrointestinali ed eruzioni cutanee. Più raramente, la malattia può causare epatite, pancreatite, danno miocardico e aritmie cardiache, rabdomiolisi, orchite e disturbi oculari. Questi sintomi possono persistere oltre un mese.

Il WNV può essere trovato dopo l'infezione in vari tessuti quali quelli di cervello, linfonodi, milza e reni: il virus è stato costantemente rilevato nelle urine di pazienti durante l'infezione acuta e può persistere fino a nove anni dopo l'infezione. La presenza di antigeni WNV è stata rilevata anche nel rene nelle autopsie di pazienti trapiantati colpiti da WNV [5].

In un modello sperimentale di infezione da WNV su criceto, gli animali sopravvissuti hanno sviluppato una persistente eliminazione urinaria di virus vitali: il tessuto renale di questi animali, dopo colorazione immunoistochimica, ha rivelato focolai di antigene WNV da moderato a forte nelle cellule epiteliali tubulari renali, nel lume tubulare dei macrofagi e nelle cellule endoteliali. Questi risultati sono compatibili con la replicazione del virus nelle cellule epiteliali renali e la deposizione di complessi immunitari antigene-anticorpo virale dal sangue o dalle urine [8], suggerendo un effetto diretto dei virus sul rene. Istologicamente alla biopsia renale di pazienti colpiti si sono evidenziati glomeruli sclerotici con lieve espansione della matrice mesangiale, degenerazione e rigenerazione delle cellule tubulari, lieve infiltrato linfocitario interstiziale e marcata arteriosclerosi [9].

In uno studio retrospettivo su 172 pazienti con infezione da WNV (113 dei quali con encefalite), è stata riportata una frequenza di AKI pari al 9%, significativamente associata (di circa nove volte) al rischio di morte [10].

Dopo la guarigione clinica dall'infezione da WNV, gli animali sviluppano un'infezione renale cronica con alterazioni istopatologiche nel tessuto renale e tracce del virus nelle urine rilevabili fino a 8 mesi dopo l'infezione acuta. In una coorte di 139 partecipanti a uno studio con una precedente diagnosi di infezione da WNV, il 9% dei pazienti ospedalizzati con WNV ha sviluppato insufficienza renale acuta mentre il coinvolgimento renale con proteinuria è stato segnalato, mediante test delle urine con strisce reattive, nel 26% dei pazienti, e nel 23% con ematuria. I livelli plasmatici di NGAL erano elevati nel 14% dei partecipanti. Sulla base della definizione KDOQI, il 40% dei partecipanti presentava malattia renale cronica, il 10% di stadio III o superiore, e il 30% di stadio I-II [11].

Il punto chiave per la prevenzione e il trattamento efficace dell'AKI associato a flavivirus è riconoscere la malattia febbrile acuta causata dal virus, evitare fattori di rischio prevenibili quali disidratazione, contrazione del volume intravascolare, ipotensione, anemia, ipossia e uso di farmaci o agenti nefrotossici. Il sovraccarico di liquidi dovrebbe essere evitato [4].

Trapianto & WNV

In un lavoro retrospettivo [12] durato 24 anni su pazienti portatori di trapianto renale con diagnosi di infezione da WNV, 11 pazienti avevano documentato un'infezione da WNV. 7 pazienti avevano avuto solo trapianto di rene e 4 un trapianto simultaneo di rene e pancreas. Il sintomo di presentazione più comune era un'alterazione dello stato mentale (n = 7), seguito da una combinazione di febbre e cefalea (n = 4). Tutti i pazienti avevano anticorpi IgM sierici anti-WNV e la maggior parte di loro dopo il trapianto si è ripresa completamente con terapia di supporto e aggiustamento immunosoppressivo, senza residue sequele neurologiche. È stato riportato come l'infezione da WNV sia stata associata a riduzioni piccole dell'eGFR dopo un anno [4].

Conclusioni

In letteratura, a nostra conoscenza, questo è il primo report su infezione da WNV in pazienti in trattamento dialitico peritoneale. Il bacino di utenza del nostro Centro di Nefrologia che copre un'area di circa 300.000 persone e segue circa 190 pazienti in emodialisi e 35 in trattamento domiciliare in DP dimostra come l'infezione da WNV sia relativamente frequente in pazienti con MRC che vivono in una città bagnata dal più lungo fiume italiano, il Po, infestata da zanzare, veicolo di trasmissione per il WNV. Sfortunatamente non ci sono vaccini per gli uomini per prevenire la trasmissione del WNV né farmaci in grado di curare l'infezione virale, ma solo terapia di supporto. La nostra esperienza su due pazienti in DP, la prima riportata in letteratura, suggerisce di prendere in considerazione anche l'ipotesi di infezione da WNV in pazienti in DP che presentino febbre, astenia e talvolta confusione mentale e letargia, senza segni clinici di sospetta infezione batterica acuta peritoneale. Sulla scorta di quanto riportato in letteratura inoltre conviene monitorare la funzione renale in corso di infezione da WNV vista la relativa frequenza di danno renale, anche nel paziente trapiantato di rene, correlato all'eliminazione urinaria del virus e l'aumentato rischio di mortalità, quando presente MRC.

BIBLIOGRAFIA

1. Daep CA, Munoz-Jord JL, Eugenin EA. Flaviviruses, an expanding threat in public health: focus on dengue, West Nile, and Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol.* 2014;20(6):539-560. <https://doi.org/10.1007/s13365-014-0285-z>.
2. Barzon L, Pacenti M, Palù G. West Nile virus and kidney disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(5):479-487. <https://doi.org/10.1586/eri.13.34>.
3. Mencattelli G, Iapaoalo F, Polci A, et al. West Nile Virus Lineage 2 Overwintering in Italy. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Jul 31;7(8):160. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7080160>.
4. Burdmann A. Flaviviruses and Kidney Diseases. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019 May;26(3):198-206. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.002>
5. Alcendor DJ. Zika virus infection and implications for kidney disease. *J Mol Med (Berl).* 2018;96(11):1145-1151. <https://doi.org/10.1007/s00109-018-1692-z>
6. Istituto Superiore di Sanità EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica (National Italian Superior Institute of Health), Febbre West Nile, 4th bulletin 23/08/2023, available at: https://www.epicentro.iss.it/westnile/bollettino/Bollettino_WND_2023_10.pdf; accessed on August 28th, 2023.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Possible Dialysis-Related West Nile Virus Transmission — Georgia, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004 Aug 20;53(32):738-9. PMID: 15318158.
8. Tonry JH, Xiao SY, Siirin M, Chen H, da Rosa AP, Tesh RB. Persistent shedding of West Nile virus in urine of experimentally infected hamsters. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(3):320-324.
9. Brener ZZ, Harbord NB, Zhuravenko I, et al. Acute renal failure in a patient with West Nile viral encephalitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):662-663. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl599>.
10. Murray KO, Baraniuk S, Resnick M, et al. Clinical investigation of hospitalized human cases of West Nile virus infection in Houston, Texas, 2002-2004. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8(2):167-174. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0109>.
11. Nolan MS, Podoll AS, Hause AM, Akers KM, Finkel KW, Murray KO. Prevalence of Chronic Kidney Disease and Progression of Disease Over Time among Patients Enrolled in the Houston West Nile Virus Cohort. *PLoS ONE,* July 6, 2012, 7(7): e40374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040374>.
12. Aziz F, Saddler C, Jorgenson M, Smith J, Mandelbrot D. Epidemiology, management, and graft outcomes after West Nile virus encephalitis in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2020 Aug;22(4):e13317. Epub 2020 May 22. <https://doi.org/10.1111/tid.13317>.